



# الفبای ایدز

«قسمت هشتم»

## درمان با داروهای ضد ویروسی

که علاوه بر اثر اختصاصی و جذب از راه خوراکی، بتواند از سد خونی مغز عبور کرده و تا حد ممکن فاقد اثرات زیانبار باشد، زیرا بیشترین انتظار از این داروها، توقف تکثیر و

داروی ضد ویروسی ایده آل ماده ای است

\* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم

پزشکی تهران

همانند سازی ویروسی (Replication) است. بهر حال مشکل سلولهای با آلودگی مخفی هنوز باقی است. از نظر تئوری مهار تولید همانند سازی ویروسی ممکن است باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی شود و همچنین شاید این عمل جهت برگشت و کاهش تومورها و حذف شرایط مساعد برای عفونتهای فرصت طلب موثر باشد. با شناخت بهتری که امروزه از روند همانند سازی و بیولوژی ملکولی HIV بدست آمده است برای درمان آن، اهداف بالقوه متفاوتی مشخص شده است. بهر حال بیشتر تحقیقات و مطالعات بر روی مهار کننده های اختصاصی آنزیم ریورس ترانس کریپتاز (Reverse Transcriptase) ویروس HIV متمرکز می باشند. مطالعات محدود و کنترل نشده ای با سورامین و آنتی مونو تگستات صورت گرفته است که نتایج قابل توجهی ببار نیاورده است. ترکیب دیگری بنام فسفونوفورمات (Phosphonoformate) در مطالعات آزمایشگاهی موجب مهار آنزیم ریورس ترانس کریپتاز گردیده و در مطالعات بالینی هم

ریبـاویـرین (Ribavirine) در شرایط *in vitro* موجب وقفه رشد HIV شده است و احتیاج به مطالعات بالینی در عفونتهای مزمن HIV دارد.

داروهائی مانند استامینوفن، آسپیرین، ایندومتاسین و پروبنسید موجب افزایش خطر سمیت خونی زیدوودین می گردند.

از داروهای مهار کننده آنزیم ریورس ترانس کریپتاز نسل دوم که مورد توجه قرار گرفته اند گروه آنالوگ های

#### خواص ماده ضد ویروسی ایده آل:

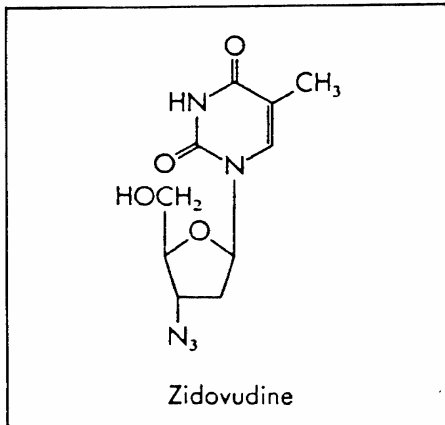
- ۱- توانایی محافظت از سلولهای غیر عفونی
- ۲- تقلیل تولید و تکثیر ویروسها در سلولهای عفونی
- ۳- اختصاصی بودن
- ۴- قابل جذب از راه خوراکی
- ۵- توانایی عبور از سد خونی - مغزی
- ۶- فاقد اثرات جانبی

2-3-dideoxynucleoside می باشند. از این گروه ماده - 3'-AZIDO 3'-deoxythimidine (Zidovudine) که قبلاً آزیدو تیمیدین (AZT) می نامیدند را می توان نام برد که بطور *in vitro* اثرات قابل ملاحظه ای بر ضد HIV نشان داده است. این دارو مهار کننده رقابتی آنزیم ریورس ترانس

نشان داده شده است که کودکان مبتلا به عفونت HIV، حداقل شبیه بزرگسالان داروی زیدوودین را تحمل می کنند.

تا حدودی همانند سازی ویروس را مهار کرده است ولی عیب عمده آن اینست که باید فقط از راه وریدی تجویز گردد. داروی دیگری بنام

قبل از پیدایش زیدوودین مدت زمانی که ۵۰٪ بیماران مبتلا به ایدز فوت می کردند حدود ۱۲ ماه بود ولی بعد از پیدایش این دارو



این مدت به ۲۴ ماه افزایش پیدا کرد. چنانچه تجویز دارو به همراه درمانهای پیشگیری کننده برای ذات الریه با عامل پنوموسیستیس کارینتی مانند سولفادوکسین + پیریمتامین (Fansidar)، داپسون و آتروبول پنتامیدین باشد پیش آگهی بیماری بهتر خواهد بود (مرگ و میر کمتر از ۱۰٪ در یکسال). در يك مطالعه دیگر که با روش - Double blind و کنترل شده و تصادفی انجام گرفت، مصرف زیدوودین از راه خوراکی بمقدار ۲۵۰ میلی گرم هر ۴ ساعت بمدت ۶ ماه در ۲۸۰ بیمار که دارای سابقه ذات الریه مزمن شدید ناشی از پنوموسیستیس کارینتی یا قبلاً به عفونت شدید (AIDS-RELATED COMPLEX, ARC) HIV بودند بطور مشخص باعث کاهش بروز بیماری، مرگ و میر و تعداد حملات عفونتهای فرصت طلب گردید. همچنین بعضی از معیارهای

کرپیتاز و ختم کننده زنجیر DNA ویروس می باشد. زیدوودین از راه خوراکی جذب شده و غلظت آن در مایع مغزی نخاعی تقریباً نصف غلظت پلاسمائی است. تمام بیمارانی که از نظر بالینی تشخیص ایدز داده شده اند و همچنین بیمارانی که برای آنتی بادی HIV دارای سرم مثبت بوده و تعداد لنفوسیت های CD<sub>4</sub> آنها کمتر از ۲۰۰ سلول در میلی متر مکعب می باشند بایستی بمدت طولانی تحت درمان با زیدوودین (Zidovudine) قرار گیرند که مقدار آن ۲۰۰ میلی گرم هر ۴ ساعت از راه خوراکی می باشد. بدین ترتیب نشان داده اند که با این رژیم درمانی، کاهش مشخصی در مرگ و میر بیماران حاصل شده است. در بیمارانی که مقدار هموگلوبین آنها بین ۷/۵ - ۹ گرم در دسی لیتر است مقدار ۶۰۰ میلی گرم در روز را پیشنهاد کرده اند که ممکن است موثر باشد و کمتر از آن مقدار را در درمان بیماران با ضایعات عصبی و یا تومورهای بدخیم جایز ندانسته و موثر نمی دانند. در بیماران بدون

داروی دیگری بنام دکستران سولفات که موجب انسداد اتصال HIV به سلولهای هدف می گردد نیز در انسان مورد مطالعه قرار گرفته است که نتایج بالینی آن در دست بررسی است.

علامت مقدار ۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم زیدوودین را بطور منقسم در ۴-۵ نوبت مفید می دانند.

ایمونولوژیک را مانند کاهش میزان سرمی P<sub>24</sub> (پروتئین هسته ویروسی) بطور قابل ملاحظه بهبود بخشید. علاوه بر طولانی شدن زندگی بیمار بر اثر تجویز زیدوودین، برگشت رآکسیونهای افزایش حساسیتی تأخیری، افزایش وزن، تثبیت وضع بیمار و بهبود حال عمومی بیمار را نیز گزارش کرده‌اند. مطالعات

نشان می‌دهد که عده کمی از بیمارانی که بتازگی به ARC مبتلا شده‌اند وقتی با زیدوودین درمان می‌شوند بطرف ARC پیشرفته و ایدز سیر می‌کنند که در این وضعیت، درمان چنین بیمارانی احتمالاً با مقادیر نسبتاً پائین زیدوودین (مثلاً ۵۰۰ میلی‌گرم در روز) انجام می‌گیرد که تا اثرات جانبی دارو به حداقل می‌رسد.

محل اثر داروهای ضد ویروسی	
درمان	محل اثر
آنتی‌بادیها یا لیگاندهای بلوک کننده ترکیبات شبه آمانتادین مهار کننده‌ها / ختم کننده‌های زنجیر DNA مهار کننده	گیرنده ویروس ویروس بدون پوشش ریورس ترانس کریپتاز RNAase
مهار کننده‌های Integrase و ویروسها مهار کننده‌های ژنهای تنظیم کننده HIV و مواد حاصله از آن مهار کننده‌های آنزیمی اینترفرونها (که در سایر محل‌های سیکل همانندسازی اثر می‌کنند) آنتی‌بادیها و لیگاندها	Integration حالت ژن ویروسی سنتز و تجمع پروتئین ویروسی ویروس در حال تشکیل

کنترل نشده‌ای نیز تأیید کرده‌اند که این دارو موجب جوابهای مثبتی مربوط به علائم عصبی، زوال عقلی، نوروپاتی محیطی در عرض ۸ هفته گردیده است که ممکن است بمدت ۵-۱۰ ماه باقی بماند. سایر تظاهرات مربوط به عفونت HIV مثل ترمبوسیتوپنی، پسوریازیس، ذات‌الریه انترستیسیل لنفوسیتیک نیز در درمان با این دارو بهبودی نشان داده‌اند. نتایج مهم اولیه

مصرف زیدوودین در کودکان: نشان داده شده است که کودکان مبتلا به عفونت HIV حداقل شبیه بزرگسالان داروی زیدوودین را تحمل می‌کنند. در يك آزمایش بالینی که بر روی ۶۲۰ کودک مبتلا به HIV با سن بین ۳ ماه تا ۱۲ سال انجام گرفت و بیماران تحت درمان با این دارو بمدت ۸۴ روز پیگیری شدند معلوم شد که ۵۴۰ نفر (۹۲٪) آنها درمان را بخوبی

تحمل کردند بطوریکه بعلت عدم بروز اثرات جانبی دارو احتیاجی به تغییر مقدار دارو پیدا نکردند و در ۵٪ آنها بعلت ظهور عوارض دارو مقدار روزانه زیدوودین کاسته شد و در ۳٪ آنها نیز موقتاً دارو قطع گردید.

مقدار استعمال دارو در کودکان ۳۶۰ - ۷۵۰ میلی گرم / مترمربع بدن / روز یا ۵ میلی گرم / کیلوگرم وزن پیشنهاد شده است. در کودکانی که زیدوودین مصرف کرده بودند نسبت به کودکان شاهد، افزایش وزن و بهبودی رشد و حال عمومی محسوس بود. ضمناً در این بیماران از عوارض عصبی بیماری جلوگیری بعمل آمد و این موضوع از آنجهت قابل اهمیت است که اختلالات فونکسیون عصبی یکی از تظاهرات تفوقی HIV در کودکان است.

اثرات جانبی زیدوودین: عبارت از کمخونی و گرانولوسیتوپنی است که تا ۴۵٪ بیماران معالجه شده اتفاق می افتد و در موارد نادرتر کمبود ویتامین B<sub>12</sub> است. کمخونی ۲-۴ هفته بعد از شروع درمان رخ می دهد ولی بیشتر موارد کمخونی و گرانولوسیتوپنی پس از ۶-۸ هفته دیده می شود که برای کنترل کمخونی از ترانسفوزیون و یا اریتروپوئیتین نوترکیبی انسانی استفاده می شود و در مورد گرانولوسیتوپنی برای کاهش مقدار دارو یا قطع یا درمان اقدام می شود.

سایر عوارض بصورت تهوع، سردرد شدید، بیخوابی، درد عضلانی، پیگمانتاسیون ناخن ها در افراد سیاه پوست و در موارد نادر عوارض عصبی مشاهده شده است.

داروهائی که موجب مهار رآکسیونهای گلوکوکورونیل ترانسفراز می شوند موجب افزایش خطر سمیت خونی زیدوودین می گردند و با بستی از تجویز همزمان آنها اجتناب شود این داروها

**در مصرف توأم زیدوودین با پروبنسید بایستی این نکته را مدنظر قرار داد که پروبنسید باعث کاهش دفع کلیوی زیدوودین می شود.**

شامل استامینوفن، آسپیرین، ایندومتاسین و پروبنسید است. پروبنسید باعث کاهش دفع کلیوی زیدوودین می شود.

مطلب مهم دیگری که باید به آن توجه داشت تجویز هرچه زودتر زیدوودین در بیمارانی است که دارای عفونت HIV هستند که باعث می شود این گروه بیماران را نسبت به مواردی که عفونت بصورت مزمن در آمده است بهتر کنترل کرد. زیدوودین میزان پیشرفت بیماران بدون علامت را بطرف ایدز ۲-۳ برابر کاهش می دهد.

مقدار یک گرم در روز زیدوودین را بدفعات منقسم بطور نسبی عاری از اثرات جانبی دانسته و بهتر قابل تحمل می دانند. بیمارانی که تعداد CD<sub>4</sub> آنها کمتر از ۵۰۰ است باید برای تجویز دارو مورد ملاحظه قرار گیرند و بیمارانی که تعداد CD<sub>4</sub> آنها کمتر از ۲۰۰ است خطر زیادی برای ابتلا به ایدز دارند و این بیماران باید حتماً تحت درمان با زیدوودین قرار گیرند و درمان پیشگیری کننده نیز انجام

شود. مسأله مقاومت با دارو نیز اتفاق می افتد که در بیماران فاقد علامت بالینی ایدز کمتر از بیمارانی است که ایدز پیشرفته دارند. نشانه هایی که جهت ارزیابی داروهای ضد HIV بکار می روند در جدول ذیل آمده است.

نشانه های ویروسی که در ارزیابی درمان ضد HIV بکار می روند
آنتی ژن P <sub>24</sub> ویرمی پلاسمائی رآکسون زنجیر پولیمراز میکرو گلوبولین - بتا - دو خواص بیولوژیکی انواع HIV حساسیت داروئی ویروسی بهبودی ایمونولوژیک

درمان توأم با زیدوودین، آسایکلویر، فسفونوفورمات یا ایترفرن آلفا برای معالجه عفونت HIV تست شده است. داروی دیگری بنام دکستران سولفات که موجب انسداد اتصال HIV به سلولهای هدف می گردد نیز در انسان مورد مطالعه قرار گرفته است که نتایج بالینی آن در دست بررسی است. ترکیب دیگری بنام دی داوکسی سیتیدین (dideoxycytidine, ddc) که یک مهار کننده آنزیم ریورس ترانس کریپتاز است موجب کاهش غلظت جریان خونی آنتی ژن P<sub>24</sub> ویروس نقص ایمنی انسانی در بیماران مبتلا به ایدز می شود اما این دارو باعث نوروپاتی محیطی می گردد.

ماده دیگری که بتازگی بعنوان درمان جانشینی زیدوودین برای بیمارانی که بعلت عوارض جانبی زیدوودین نمی توانند آنرا قبول کنند معرفی شده است داروی دی داوکسی اینوزین (Dideoxyinosine, ddi) است که تأثیرش در درمان ایدز قابل ارزیابی بوده و در مراحل اولیه ممکن است مصرف شود. اثرات نامطلوب آن هنوز کاملاً بررسی و ارزیابی نشده است ولی پانکراتیت و درد شدید در انتهای اندامها در مرحله اول آزمایشات بالینی مشاهده شده است.

#### تجویز توأم زیدوودین و ddi:

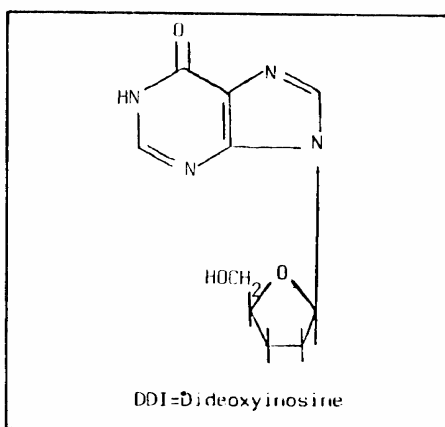
گزارشات اولیه تحقیقات مربوط به مؤثر بودن و سالم بودن تجویز توأم دو داروی زیدوودین و ddi بمقدار ۵ دوز در روز نشان می دهد که این مخلوط دارویی در بیمار مبتلا به HIV بخوبی تحمل شده و شمارش CD<sub>4</sub> بطور مشخص افزایش می یابد و طبق گزارشات در موارد مقاومت بیمار به زیدوودین می توان از ddi و یا ddc استفاده کرد که البته باید مواظب عوارض بود.

در مطالعه دیگری که جدیداً در انستیتوی ملی سرطان Bethesda در امریکا انجام گرفت نشان داده شد که مصرف توأم زیدوودین با ddi (دی داوکسی اینوزین) در ۲۳ کودک مبتلا به HIV بخوبی قابل تحمل بوده و هیچگونه عارضه مشخصی بعد از یک هفته مشاهده نگردید. تجویز توأم این دو دارو موجب کاهش میزان آنتی ژن P<sub>24</sub>، میزان ویروسها در مایع مغزی

بدن موثر بوده (Immunomodulators) و بتوانند باعث افزایش پاسخ ایمنی بدن به HIV گردند راهی است که برای ریشه کن کردن ویروس از بعضی مکانهای مشخص آن در نظر گرفته شده است.

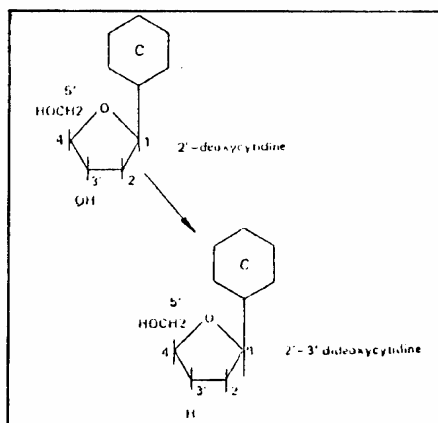
ترکیبات دیگری مثل HEPT و TIBO معرفی شده‌اند که اثر انتخابی روی HIV-I داشته و از همانند سازی آنها جلوگیری می‌کنند و با غلظت‌های خیلی کم اثر خود را ظاهر می‌سازند ولی مکانیسم دقیق آنها هنوز روشن نشده است.

مواد دیگری مانند پلی ساکاریدهای سولفات، عصاره قارچی از ژاپن بنام Lentinan و چندین ماده دیگر معرفی شده‌اند که همگی در حال بررسی بوده و برخی از آنها هم مراحل کلینیکال فارماکولوژی را طی می‌کنند که امید است هرچه زودتر شاهد پیدایش داروهای موثر و مفیدی جهت ریشه کن



کردن این بیماری خانمانسوز که جامعه بشری را دچار ترس و نگرانی ساخته است باشیم.

نخاعی و ایمنو گلوبولین افزایش یافته گردید. همچنین شمارش CD<sub>4</sub> و فونکسیون سیستم ایمنی



بیماران بهبودی نشان داد. ولی بایستی مواظب عوارضی مانند کم‌خونی و نوتروپنی و غیره بود که ممکن است بروز کنند.

سار کومای کاپوزی بیماران مبتلا به ایدز به داروی اینترفرون آلفا جواب می‌دهد. تعداد زیادی از مولکولهای دارویی جهت درمان ایدز بطور فعال در دست تحقیق است که می‌توان از مهارکننده‌های پروتئاز HIV نام برد. این پروتئاز یک هدف واحد برای درمان ضد ویروسی است. سایر مواد شامل پروتئین‌های پوشش ویروس و پروتئین گیرنده (CD<sub>4</sub>) در سطح لنفوسیتها می‌باشد که ویروس با آن متصل می‌شود. یک شکل CD<sub>4</sub> محلول می‌تواند به پروتئین پوشش ویروس متصل شده و از ورود ویروس بداخل سلولها جلوگیری کند که این مواد کالدر دست تحقیق بوده و مراحل کلینیکال فارماکولوژی را می‌گذرانند و بعلاوه مواد دیگری که بتوانند بر روی سیستم ایمنی